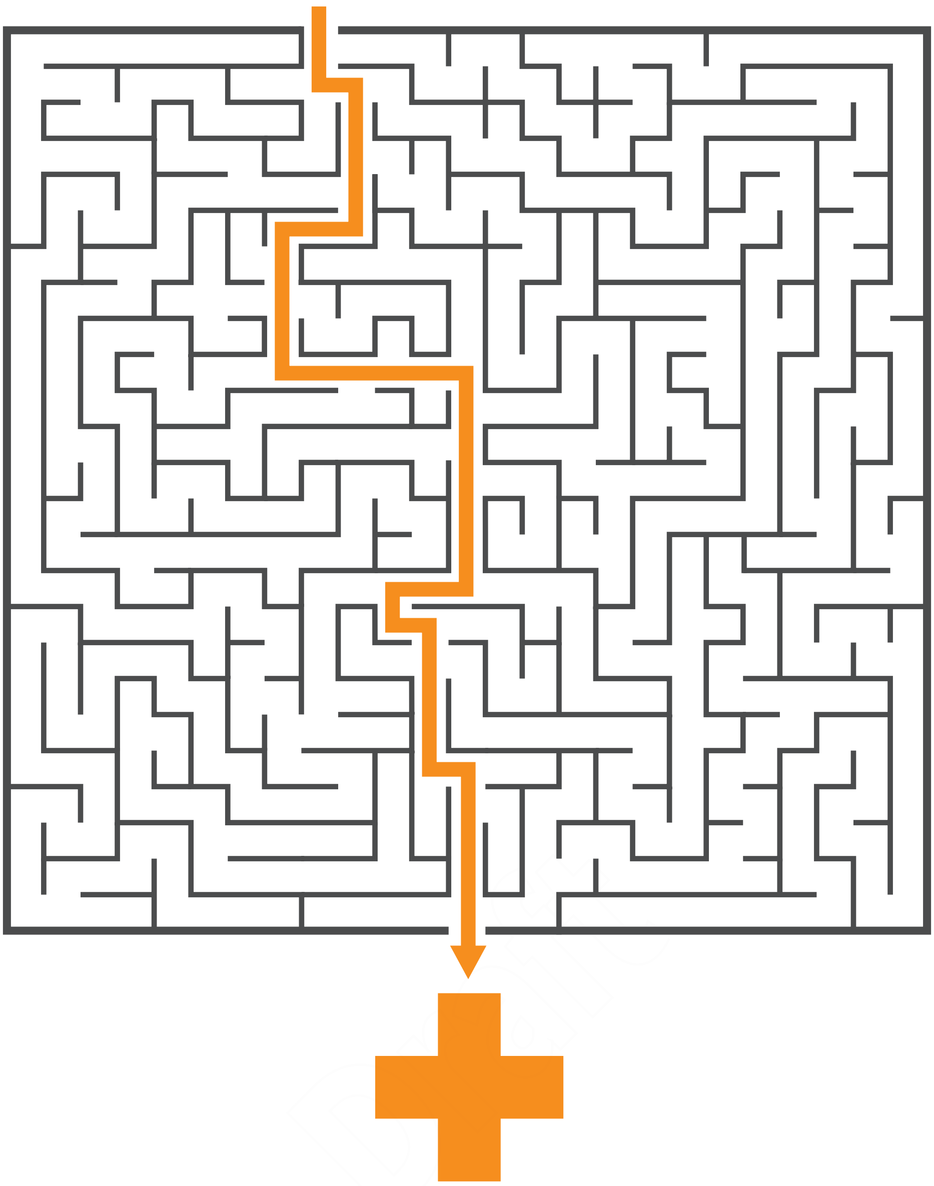


EC DIRECTIVE 98/79/EC (体外診断薬指令)について

EC DIRECTIVE 98/79/ECの要求事項、規制及び条件、及び体外診断薬に対する他国の法規制スキームとの概略比較

2009年2月

AUTHOR

Sharon Williams

Global IVD Certification Manager, SGS

SGS

摘要

この白書の目的は、体外診断薬に関するEC Directive 98/79/ECをご紹介することにあります。本文書は、体外診断薬に関する欧州の法規制要求事項もしくは、それらの実行･運用に関する詳細をご提供することを意図していません。
体外診断薬の法的製造業者が、ヨーロッパで製品を販売するために対応しなければならない主要な要求事項の理解と、アメリカ、カナダ及び日本の医療機器の法的フレームワークとヨーロッパの法規制との簡潔な比較を目的としています。

目次

I. 要旨

ヨーロッパ、北米及びアジアの主たる医療機器法規制スキームにおける国際整合(Global harmonisation)への動きが高まっていますが、これらのエリアのスキーム、特に規制への製品適合性の責任について、詳細な理解が必要とされます。

体外診断薬に関するEUの法規制スキーム(EC Directive 98/79/EC)[1] は、主要な市場エリアである欧州経済地域(EEA)を構成している30の国及びスイスにおいて、法的に流通が許容される製品適合マーク(CE Marking)を活用することにより、2003年より、法的要求事項として適用されました。EC Directive 98/79/EC(以下、98/79/EC)は、品質システムの適合性に関するISO13485をベースとした堅固かつ有効な法的フレームワークになっており、製造業者の既存の品質システムに組み入れることを可能とし、法的要求事項への適合、製品適合性の確立を目的としています。

体外診断薬の製造業者は、98/79/ECへの適合を証明するための適切な適合性手順を選択し、必要に応じて、法的に認定された第三者機関であるNotified Bodyに申請することになります。

1.Official Journal of the European Communities L 331 vol. 41, 7 December 1998.

II. 体外診断薬の製造業者の規制への取り組み

当然のことながら、体外診断薬のグローバル･マーケットは、規制市場となります。
体外診断薬ユーザー並びにエンドユーザー(患者)の安全性が考慮されるのは当然のことながら、使用目的に対する許容可能な臨床パフォーマンスも考慮されなければなりません。体外診断薬の製造業者は、様々な市場における複雑な法規制の存在、並びにその法規制がどのように製品に適用されるかを理解する必要があります。
これらを理解することにより、該当製品を効率的に上市し、市場に供給し、販売潜在力を最大限に高めることが可能となります。各エリア間における規制の類似点もしくは相違点に関する知識を得ることは、効率的に規制要求事項に対応するために極めて重要です。

ヨーロッパにおいては、体外診断薬に関る人々の安全衛生を確実にする責任は、EU各国の当局にありますが、98/79/ECにより法的に置き換えられ、 実質的には、各国の所轄官庁(Competent Authority)[2] により運用されています。地域全体を通して安全性及び性能のレベルを一定に保つために、これらの法規制は、製造国を問わず、ヨーロッパ市場に流通される体外診断薬に適用されます。CEマーキングが表示された製品は、98/79/ECへの適合性を意味し、EU圏内での流通が可能となります。
現在のヨーロッパ市場の範囲は、EU加盟国(27カ国)、欧州経済地域(EEA)の追加国及びスイスとなります。EU加盟準備国は、将来的に増加する見込みとなっています。

2. List of National EU Competent Authorities http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/files/list-of-contact-points-within-the-national_en.pdf

EC DIRECTIVE 98/79/EC _ 沿革

98/79/ECの制定における欧州委員会の目的は、市場アクセス、貿易及び貿易及び法的収束を認めることにより、体外診断薬分野の革新及び競争力を促進するのと同時に、高いレベルでの患者の安全を確実にすることにありました。

1957
ローマ条約により欧州経済共同体(EEC)が設立

1985
技術調和と基準に関するニューアプローチに関する欧州理事会決議[3]

1990
能動植込医療機器指令(AIMD)90/385/EECの発行

1993
医療機器指令(MDD)93/42/EECの発行

1993
マーストリヒト条約によりEU設立

1994
欧州経済地域(EEA)に関する合意。欧州貿易自由地域(EFTA)の加盟国4カ国の内3カ国(ノルウェー、アイスランド及びリヒテンシュタイン)が含まれる。またこれらの3カ国をEU圏内市場に加える。

1998
体外診断薬指令98/79/EC発行

1999
スイス(EFTAの残りの1カ国)が、人の往来、交通及び貿易の技術的障害を含む広い範囲に渡り、EUと2国間協定を結ぶ。

2003
医療機器及び体外診断用医薬品に関する品質マネジメントシステム規格ISO13485が発行され、医療機器の整合規格とされる。

2007
2007/47/EC発行。AIMD及びMDDの技術的改正

2008
欧州委員会が、医療機器に対するフレームワークの改定 - 3つの指令[4]の見直し - について、利害関係者と協議する。

3. Official Journal of the European Communities C 136, 4.6.1985, p.1.

4. Recast of the Medical Devices Directives - Summary of the responses of the Public Consultation, Brussels, 5 December 2008 ENTR/F/3/D (2008) 39582.

III. 体外診断薬に関する EC DIRECTIVE 98/79/ECの主な要求事項

適用範囲及び法的な定義

98/79/ECの適用範囲は、試薬及びキットだけではなく機器及びソフトウェアを含む体外診断薬及びそのアクセサリーとなります。98/79/ECの第1条では、体外診断薬は特定の性質をもった医療機器であることを述べ、独立された指令にて管理されるとしており、医療機器の定義を踏まえ、体外診断薬の定義を下記としています。

> “体外診断薬とは、生理学的もしくは病理学的情報、先天性異常の情報、患者の安全性及び適合性の決定、もしくは治療結果のモニタリングするための情報提供を目的として、人体の血液及び組織を含む検体の体外検査に用いられることを意図された、単独もしくは組み合わせて使用される試薬、試薬製品、キャリブレーター、コントロール物質、制御物質、キット、器具、機器、装置またはシステムを指す。”

更にこの定義には、検体採取容器が含まれますが、一般的な研究室で使用される機器は除外されます。
従って、まず製造業者は、製品が医療目的をもっており、かつ上記の定義に合致するものか判断することが必要です。

基本要件及び整合規格

98/79/EC には、すべての体外診断薬が適用されるため、特定の技術要素を定義せず、全ての体外診断薬が適合しなければならない汎用的な基本安全性要件を定義しています。
遵守しなければならないより詳細な技術的なソリューションは、DirectiveのAnnex Iにある基本要件の特定の要求事項に対し、適合性を証明するために活用される、別途開発・採用された整合規格にて規定されています。またISO13485は規制要求となる品質システムへの適合性を証明するための整合規格として取り扱われます。
これらの規格はEU官報として発出されています。

クラス分類

製品に関するリスクによりクラス分類され、これに応じた管理水準及び法的レビューが要求されます。
DirectiveのAnnex Ⅱ では、特定の製品タイプを高リスク(List A)もしくは中リスク(List B)として分類しています。
例えば、前立腺特異抗原腫瘍マーカー試薬はList Bと分類され、癌マーカーと同等の扱いにはなりません。
またセルフテストの体外診断薬については、特別な教育を受けていない患者に使用される大きなリスクがあるため、List A、List Bに分類されず、またセルフテスト機器特有の要求事項があります。

技術文書(Technical Documentaion)及び性能評価

体外診断薬の製造業者の主要な義務として、Annex Ⅲ に記載されているように、基本要件への適合性を示すエビデンスを提供する技術文書の作成があります。
この文書の骨格は、該当製品が、製造業者により設定された要件及び使用目的に対し、性能が適合していることを立証するための性能評価となります。List Aの製品については、一般技術仕様が、予期される最新技術の性能に対する基準を提供することとなります。

適合性評価手順及びNotified Bodyの役割

ニューアプローチ指令により、98/79/ECは、要求事項への適合性を証明するための複数の手順を認めています。これらの適合性手順は機器のクラス分類により異なります。
EUの法規制制度では、所管官庁が自国内の指令の運用責任を持っていますが、市販前認証審査は、Notified Bodyと呼ばれる第三者機関に委ねられています。
中リスク以上の製品 (List A, List B, セルフテスト)については、製造業者が適合性手順プロセスを完結し、CEマークを貼付した製品を市場に流通させるためには、Notified Bodyによる認証を取得する必要があります。
また、List Aに記載されている高リスクの製品に対しては、要求される追加の審査があります。
Annex Ⅳの総合的品質保証システム適合性手順に従い、List A に分類される製品は、EC Design Examination(EC設計審査)と呼ばれる技術文書の詳細なレビューが実施されることになります。採用された適合性手順にて、該当製品のCEマークの貼付が認証された後、List A の製品は、意図された性能を継続したまま市場に供給されることを確実にするために、バッチごとの検証が実施されることとなります。

製品の リスク

体外診断薬のクラス分類	適用可能な適合性評価手順	手順の種類	手順ごとの追加要求事項	Notified Bodyの関与
LIST A	Annex IV	総合的品質保証システム	EC設計審査及びバッチ検証	Yes
	Annex V and Annex VII	EC型式審査及び生産の品質保証	バッチ検証	Yes
LIST B	Annex IV	総合的品質保証システム	n/a	Yes
	Annex V and Annex VII	EC型式審査及び生産の品質保証	n/a	Yes
	Annex V and Annex VI	EC型式審査及び統計的検証	n/a	Yes
セルフテスト体外診断薬	上記のList B の選択、もしくは下記:			
	Annex III section 6	セルフテスト診断薬に対するEC設計審査のみ	n/a	Yes
GENERAL IVDS	Annex III	EC適合宣言(製造業者による自己宣言のみ)	n/a	No

登録及び代理人

所轄官庁間にて主要なデータをシェアするために、欧州のデータバンクの権限が、98/79/ECに記載されていますが、 現時点では、本プロジェクトはまだ稼動されていません。稼動後には、製造業者もしくは代理人が所在している国における登録のみ要求されることとなりますが、 現状としては、製品を流通させる国の所轄官庁への届出が必要となります。 製造業者は、該当する国独自の要求事項を調べる必要があります。
EU圏外の製造業者は、EUにおいて法的窓口となる代理人をもつ必要がありますが、この代理人は複数もつことはできません。製造業者は、代理人と、代理人としての義務を明確に規定した適切な合意もしくは契約を結ぶことが必要となります。

ラベリング及びCEマーキング

基本要件の8.1 - 8.7 では、ユーザーに提供されなければならない情報の種類及び内容が規定されており、この情報は、ラベル及び取扱説明書(IFU)に記載されることとなります。またこれには、製品の法的製造業者及び使用目的に関する情報記載も含まれます。またセルフテストの体外診断薬には、一般使用者向け情報の追加記載事項が規定されています。
患者がセルフテストの体外診断薬を使用するために自身で取扱説明書を確認する場合には、患者の公用語での記載が要求されますが、専門家が使用する体外診断薬に関しては、英語のような代替言語の使用が認められる可能性があります。
製造業者は製品の販売を予定する国における使用言語に関する規制を確認する必要があります。
体外診断薬の製造業者はいかなる翻訳に対しても責任を有しており、翻訳の外部委託業務に関しては、適切に管理しなければなりません。
CEマークは、Annex X に規定されている適切なフォーマットに従い、必要に応じて代理人に関する詳細情報と共に、ラベル (法定表示ラベル、取扱説明書) に表示されなければなりません。
CEマークの貼付された製品は、EU, EEA 及びスイスを自由移動させることが許可されます。

市販後調査

Notified Bodyが市販前認証プロセスを実施する一方で、所轄官庁は市販後調査に注意を払います。
製造業者は、市場から得られる機器に関する経験・情報を継続的にレビューするためのシステマチックな仕組みを設定し、機器に関する不具合事象を関連所轄官庁に速やかに報告する監視システム(98/79/EC 11条)をもつことが要求されます。 本件は重要な項目であり、製造業者に対するガイダンスが作成されています[5]。
最新版は2009年にアップデートされています。
各国の所轄官庁は、自国で安全であるとみなされない製品を除外するセーフガード規定(98/79/EC 8条)を実施する権限を持っています。

5. MEDDEV 2.12/1 rev.6 on medical device vigilance system, , dated Dec 2009.

IV. EC DIRECTIVE 98/79/EC – 他国制度との比較

体外診断薬のテクノロジーと普及の度合いは、年々変化してきており、体外診断薬をコントロールする法規制もまた、多くの国で変化してきています。98/79/ECは、他の主要なグローバル法規制システムと多くの共通のコンセプトを有しています。
例えば、製品リスクに基づいたクラス分類、市販前認証システム、基本安全基準、品質マネジメントシステムの要求事項 (多くの場合 ISO13485に基づいています)、市販後調査、製品寿命に基づいたリスクマネジメント等が該当します。
しかしながら、特別の注意を要求するこれらのスキーム間には、細かい点での相違があります。

第一に、体外診断薬の定義があります。US、カナダ、日本における法規制では、体外診断薬は医療機器の一種と捉えられており、一般的な医療機器に関する法規制により規制されています。
98/79/EC では、製品タイプを Annex ll にリスト･アップすることによって、クラス分類の定義をしています。
一方で、 カナダではクラス分類に基づいたルール、US及び日本では当初より規定された製品カテゴリーを使用します。
従って、 同一の機器であったとしても、各国で同一のクラス分類にならない可能性があります。
将来的には、 98/79/EC における体外診断薬のクラス分類ルールは、GHTFのガイダンス及び医療機器指令93/42/EECとの整合性を図り、変更される見通しです。
EUにおける所轄官庁の責務及び通知機関の役割 ・ 権限は 98/79/EC に明確に定義されています。
実際には、この定義は、他のグローバル法規制スキームと比較した場合、より早く、より予測可能な市販前認証ルートを可能とし、製造業者のメリットとなっています。
他のエリアでは、市販前認証に対する第三者認証機関が関る度合いは異なり、USにおけるAccredited Personもしくはカナダにおける Recognised Registrarによる品質システム審査、日本における登録認証による中リスクの製品に対する認証申請書のレビュー及びQMS調査というスキームが採用されています。

	EU	USA	CANADA	JAPAN
行政当局	EU所轄官庁	米国食品医薬品局	カナダ保険省	厚生労働省
法規制スキーム	98/79/EC (体外診断薬のみ)	連邦規制基準第21編(21CFR) (医療機器及び体外診断薬)	医療機器規制(MDR) (医療機器及び体外診断薬)	薬事法(JPAL) (医療機器及び体外診断薬)
市販前調査	高･中リスク機器(通知機関) 低リスク機器(自己宣言)	FDAのプロセス： 高リスク機器(市販前調査)、510(k)、一部の低リスク機器については除外 QSRに対するFDAもしくはAccredited Persons Programにより認定された第三者機関の現地査察	Health Canadaによる承認申請書の市販前承認 クラスll, lll及びlVの機器に対する第三者機関による ISO13485 under CMDCASの認証	高リスク機器に対する医薬品医療機器総合機構の市販前承認 中リスク機器に対する登録認証機関による第三者認証 製造販売届出(低リスク機器)
クラス分類	Annex llのList A,List Bに記載されている特定の機器及びセルフテスト機器	21 CFR 862, 864, 866 -医療専門分野: 機器の使用目的、使用説明書: クラスl, ll, ll	体外診断薬の規制による クラス分類 クラスl, ll, lll, lV	JMDNによるクラス分類 クラスl, ll, lll, lV

* GMDN - Global Medical Device Nomenclature system (http://www.gmdnagency.org/).

V. 結び

98/79/ECは、製品革新、新しい臨床知識、将来の変化及び改善に対応することを目的とする最新の法規制の好例です。
整合された規制要求事項となっており、製造業者の責任と、患者の安全を目的とする規制の枠組みの主要な構成要素(Notified Bodies及び所轄官庁)を明確にすることにより、欧州経済圏における製品の自由移動を可能としています。
第三者認証機関である Notified Bodies の活用は、製造業者に選択権と透明性を与え、最も相性が良く、適切なサービスを提供できるNotified Bodyへの申請を可能としました。
またグローバルな市場と規制という観点からは、法規制認証サービスの提供が可能であり、グローバル・マーケットへの進出のためのサポートを実現できる認証機関の選択は、非常に有益であると考えられます。

著者について

Sharon Williams
Global IVD Certification Manager, SGS

Sharon Williamsは、体外診断薬業界にて、8年間に渡る品質保証及び法規制関連業務を担当後、UK における Notified Body にて、10年間、体外診断薬スペシャリストとしての活動をしてきました。
現在は、SGSがグローバルに展開している医療機器法規制認証のポートフォリオを強化するため、ISO13485及び98/79/ECを含むSGSの体外診断薬関連認証サービスの技術開発を担当しています。

SGSについて

SGSは、検査、検証、試験及び認証分野における世界的なリーディング･カンパニーです。
SGSの品質及び高潔性は、グローバル・ベンチマークとして広く評価されています。世界中に、59,000名の従業員、1,000ヶ所以上のオフィス及び試験所のネットワークを有しています。

医療機器認証のパートナーとして、SGSは、体外診断薬を含めた医療機器が安全かつ法規制に適合した状態で、短期間で市場に上市され、市場潜在力を最大限に発揮することを実現するお手伝いをしています。

またSGSは40カ国以上で、審査及び教育訓練サービスをご提供できる医療機器･医薬品の審査員のグローバル･ネットワークを有しています。
これは、お客様が、北米、EU及びアジア太平洋を含む世界中の市場へ製品を供給する際に対応しなければならない広範な法規制スキームの下で、製造業者が義務として要求される認証サービスを、SGSがご支援できることを意味しています。

なおSGSは、List Bに規定された体外診断薬及びセルフテスト診断薬に対する範囲で98/79/ECの Notified Body として認定されていますが、2010年の後半には、List Aの診断薬に対する認定を受ける予定です。

何かご質問がある場合は、
www.sgs.com / medicaldevices
をご覧になるか
medicaldevices@sgs.com
までメールをお送りください。

WWW.SGS.COM/MEDICALDEVICES

WHEN YOU NEED TO BE SURE